

Perorální izotretinoin v léčbě akné

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Akné poradna Jihlava, Nemocnice Jihlava

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Perorální izotretinoin patří do první nearomatické generace retinoidů a je nejúčinnějším lékem v léčbě akné. Je indikován zejména k terapii těžkých a rezistentních forem akné. Léčba by měla být vedena pouze dermatologem se zkušenostmi s terapií tímto lékem. V článku jsou popsány jen základní informace o účincích perorálního izotretinoinu, indikacích k jeho nasazení a o průběhu terapie samotné včetně léčby udržovací.

Klíčové slova: akné, léčba, izotretinoin, léčebná doporučení.

Peroral isotretinoin in a treatment of acne

Acne is a polymorphic inflammatory disease of a pilosebaceous unit. Peroral isotretinoin belongs to the first non-aromatic generation of retinoids and is the most effective medicine in acne treatment. It is indicated first of all for a therapy of severe and resistant forms of acne. The therapy should be directed only by a dermatologist who is experienced in the treatment with this medicine. In the article basic only informations about an effect, indications and about the course of the treatment with peroral isotretinoin including a maintenance therapy are described.

Key words: acne, treatment, isotretinoin, treatment recommendations.

Úvod

Akné (latinsky *acne vulgaris*) je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Patří mezi nejčastější kožní onemocnění, které postihuje adolescenty. V některých případech ale přetrvává nebo se objevuje nově až v dospělém věku. Dle současných představ je akné výsledkem několika patogenetických faktorů. V základním pojetí to jsou kvantitativní a kvalitativní změny mazu, folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiomu a imunopatologický zánět. Etiopatogenetickým podkladem je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky. Ten začíná ucpáním vývodu mazové žlázy a pokračuje rozvojem nejdříve nezáánětlivých, později i zánětlivých lézí (1). Existuje řada klasifikačních systémů akné dle závažnosti. Nejnovější a velmi praktické dělení je dle Plewiga, Melnika a Chena z letošního roku. Ti rozdělují *acne vulgaris* podle převažujících morf a jejich počtu na tři základní formy (2):

- komedonická akné – v klinickém obraze převažují uzavřené a otevřené komedony, zánětlivé morfy mohou být přítomné, ale jsou jen ojedinělé
- papulopustulózní akné – jsou přítomny komedony a zánětlivé léze (papuly a pustuly)
- konglobátní akné – v klinickém obraze kromě komedonů, papul a pustul jsou přítomny i noduly, eventuálně drénující sinusy, je sklon k tvorbě jizev.

Cílem léčby akné je kauzální poškození všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léky by proto měly mít alespoň některý z následujících efektů: zmírnění seborey na kůži, úprava hyperkeratózy v pilosebaceózních folikulech, redukce počtu *Propionibacterium acnes*, pokles tvorby extracelulárních zánětlivých produktů a protizánětlivý efekt. Léčba akné se dělí na léčbu místní, systémovou, fyzikální a chemickou. Nezbytná je i vhodná doplňková léčba.

Celková léčba akné je indikována především u těžkých a velmi těžkých forem akné a dále u středně těžké akné, kde kombinovaná lokální léčba nevedla k očekávanému zlepšení. Hlavními zástupci jsou celkově podávaná antibiotika, izotretinoin a u žen kombinovaná hormonální antikoncepce. Ostatní léčiva jsou užívána výjimečně. Perorální izotretinoin je nejúčinnějším lékem v léčbě akné (3).

Mechanismus účinku izotretinoinu

Izotretinoin (chemicky 13-cis retinová kyselina) patří do první nearomatické generace retinoidů. Retinoidy se vážou na intracelulární retinoidní receptory, a tím modulují transkripci cílových genů. Izotretinoin samotný má minimální schopnost vazby na tyto buněčné receptory, v buňkách je přeměněn na metabolity, které jsou agonisty receptorů RAR (receptor pro kyselinu retinovou) a RXR (retinoid X receptor) (4). Jediného efek-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., nevorlovaz@nemji.cz
Akné poradna Jihlava, Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Převzato a upraveno z: *Pediatr. praxi.* 2019; 20(5): 294–298
Článek přijat redakcí: 24. 7. 2019
Článek přijat k publikaci: 8. 8. 2019
Článek přijat po úpravách: 16. 3. 2020

Obr. 1. Pacientka s konglobátní akné před léčbou perorálním izotretinoinem

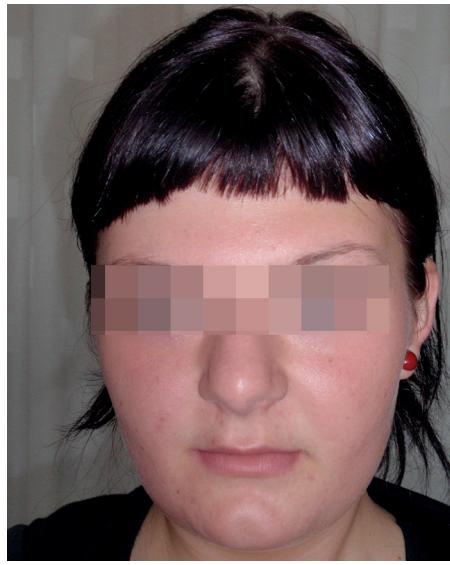


Obr. 3. Pacientka s anamnézou konglobátní akné po jednom roce udržovací léčby lokálním retinoidem



tu izotretinoinu mezi retinoidy je dosaženo jeho schopností vázat se na vazebný protein pro kyseliny retinovou (retinoid acid-binding protein), tím se stává rezistentní proti rychlému rozpadu (5). V mechanismu účinku tohoto léku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů. Izotretinoin je nejúčinnějším retinoidem v redukci velikosti mazových žláz. Může způsobit až jejich 90% zmenšení. Toho je dosaženo snížením proliferace, porušením diferenciace bazálních sebocytů a potlačením produkce mazu (6). Izotretinoin dále způsobuje snížení keratinizace ve folikulech. Následkem ultrastrukturálních změn korneocytů ve vývodech mazových žláz a uvolněním buněčné adheze dochází ke komedolytickému účinku (7). Redukce mikrobiální flóry je nepřímým

Obr. 2. Pacientka s anamnézou konglobátní akné při ukončení léčby perorálním izotretinoinem



důsledkem potlačení tvorby mazu a eliminace rohového materiálu v pilosebaceózních vývodech (7). Protizánětlivý účinek je velmi široký na nejrychlejších úrovních a jeho popis přesahuje rozsah tohoto článku. Izotretinoin tak jako jediný působí na všechny čtyři hlavní etiopatogenetické faktory akné. Inhibicí zánětu navíc snižuje tvorbu jizev, neboť bylo zjištěno, že výrazný zánět v hojících se lézích podporuje jizvení.

Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu a evropská doporučení

Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu se během let měnily. V současné době platí doporučení uvedená v European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (S3 Guidelines, 8) z jara 2012. Izotretinoin je možno užít i u lehčích forem akné než dříve, neboť bylo zjištěno, že prospěšnost pro pacienta, tedy léčebný efekt, zlepšení kvality života a prevence jizvení, při léčbě tímto lékem jednoznačně převyšuje nad riziky nežádoucích účinků terapie. Léčba perorálním izotretinoinem je doporučena jako metoda první volby pro tyto formy akné: těžká papulopustulózní akné a konglobátní akné. Lék je možno nasadit i u dětí mladších 12 let bez speciálních opatření ve srovnání se staršími pacienty. Pro kompletnost přehledu je nutno doplnit, že existují ještě nejnovější Evropská doporučení pro léčbu akné, publikovaná roku 2016, v nich ale indikace k léčbě perorálním izotretinoinem zůstávají ve srovnání s S3 Guidelines nezměněny (9).

Dávkování a délka léčby izotretinoinem

Dle posledních evropských doporučení má být léčba zahájena denní dávkou 0,3–0,5 mg/kg/den, a ta dále doladěna dle účinku a snášenlivosti. Většina evropských autorů doporučuje optimální denní terapeutickou dávku spíše jen do 0,5 mg/kg/den (kongres EADV Madrid 2019). Vyšší dávky by mohly způsobit náhlé zhoršení akné, a tím následný vznik jizev (acne fulminans sine fulminans). Toto užívání je i pro pacienta příjemnější pro nižší intenzitu nežádoucích účinků. Důležitá je celková užitá dávka. Tato celková kumulativní dávka se liší dle tíže postižení u daného pacienta. U závažných forem akné by měla být v rozsahu 120–150 mg/kg dle rozsahu a intenzity původního postižení u pacientů s velmi závažnými formami akné (sinusové trakt, výrazné jizvení, fulminantní akné) je někdy nutno celkovou kumulativní dávku navýšit (léčba pak může trvat i více než rok), naopak u lehčích případů je možno celkovou dávku snížit. Zároveň je vhodné neukončovat léčbu dříve než za dva měsíce po zhojení nebo výrazném zlepšení kožního nálezu (australská doporučení).

Opatření u žen při léčbě izotretinoinem

Děťští lékaři by měli vědět, že vzhledem k teratogenitě preparátu jsou pro ženy při léčbě perorálním izotretinoinem zavedena speciální opatření, známá u nás i v zahraničí pod názvem Program prevence početí. Z mnoha bodů uvádíme jen nejzákladnější:

- pacientka (do 18 let i její rodiče) si je vědoma rizika teratogenity léku,
- pacientka (do 18 let i její rodiče) rozumí a akceptuje nutnost účinné nepřerušované antikoncepce, počínaje 1 měsíc před zahájením léčby, po celou dobu léčby až do doby 1 měsíc po ukončení léčby. Měla by být užívána alespoň jedna, nejlépe však dvě doplňující antikoncepční metody včetně mechanických prostředků pro zabránění početí,
- pacientka (do 18 let i její rodiče) chápe nutnost provedení těhotenských testů před léčbou, dle potřeby během léčby a 5 týdnů po ukončení léčby a je připravena je podstoupit,
- pacientka (do 18 let i její rodiče) prohlásila, že porozuměla nebezpečí a nutným preventivním opatřením v souvislosti s aplikací izotretinoinu.

INZERCE

Obr. 4. Pacient s konglobátní akné před léčbou perorálním izotretinoinem



Obr. 6. Pacient s anamnézou konglobátní akné po jednom roce udržovací léčby lokálním retinoidem



Stejné podmínky se vztahují rovněž na pacientky, které nejsou v okamžiku zahájení léčby sexuálně aktivní, s výjimkou situací, kdy se lékař domnívá, že existují přesvědčivé důkazy, které naznačují, že riziko těhotenství neexistuje. Tyto případy a opatření při kontra-indikaci perorální antikoncepce jsou podrobně popsány v knize *Izotretinoin v praxi* (10).

Během léčby jsou pravidelně prováděny těhotenské testy. Četnost provádění těhotenských testů během léčby má být „dle národních doporučení“. V České republice není dle poslední dohody se SÚKL pravidelné měsíční provádění těhotenského testu během léčby

Obr. 5. Pacient s anamnézou konglobátní akné při ukončení léčby perorálním izotretinoinem



povinné, záleží tedy na úvaze každého lékaře a kompliance pacientky. Povinné je provedení jen před zahájením léčby perorálním izotretinoinem a pět týdnů po ukončení léčby. Každý měsíc je nutno zapsat datum posledního menstruačního cyklu a pacientku opětovně poučit o teratogenitě preparátu. Tato opatření v České republice velmi dobře fungují a jsou pacientkami i jejich rodiči dobře akceptována.

Nežádoucí účinky léčby

Izotretinoin je obecně velmi dobře tolerován, možné nežádoucí účinky je ale nutno mít na paměti. Jednoznačně nejzávažnější je teratogenita a embryotoxicita preparátu, která se projevuje řadou malformací. Teratogenita se na ženy nepřenáší ejakulátem ani spermiemi. Ostatní nežádoucí účinky se dělí na lokální a systémové a jsou analogické hypervitaminóze A. Nejčastější jsou projevy na kůži a sliznicích – suchost rtů (téměř u 100 % pacientů, je indikátorem správného vstřebávání léku a je tedy víceméně žádoucí), suchost kůže a nosní sliznice, pálení očí, zvýšená vnímavost ke slunečnímu záření. Mohou se vyskytnout bolesti svalů a kloubů a zvýšená únava. Proto je u pacienta vhodné opatrně a postupně zařazovat větší fyzickou zátěž. Zcela výjimečné jsou poruchy nočního vidění, korneální opacity a řada dalších. V rámci laboratorních vyšetření je nejčastějším nežádoucím účinkem zvýšení hladin sérových lipidů, zejména triglyceridů (asi u 25 % pacientů) a mírné zvýšení jaterních enzymů (asi u 15 %

pacientů). Často obávaná deprese v souvislosti s léčbou izotretinoinem nebyla zatím prokázána. Pacienti se závažnými formami akné jsou obecně depresivní a úzkostně laděni velice často. Předpokládá se ale, že zcela výjimečně může deprese vzniknout jako idiosynkratický efekt léku. Proto je nutné pacienta, eventuálně rodiče, o této možnosti poučit a ti musí vědět, že v případě obtíží mají ihned vyhledat psychiatrickou pomoc. U problematických pacientů je vhodné před léčbou i během ní vyšetřit stav deprese pomocí dotazníku (např. dotazník BDI-II), eventuálně konzultovat psychiatra. Při úspěšné léčbě akné se původně depresivní ladění pacientů většinou naopak výrazně zmenšuje (11).

Správně zvolená lékařská kosmetika je důležitým doplňkem léčby perorálním izotretinoinem. Její pravidelné užívání snižuje jinak časté nežádoucí účinky léku na kůži (suchost, zarůžování kůže, pálení, fotosenzitivitu apod.). Jedná se o čisticí prostředky, emoliencia, sunscreensy i přípravky korektivně-kamuflážní (12).

Následná léčba

Po zhojení klinického nálezu a ukončení léčby perorálním izotretinoinem je ještě nebytně nutná léčba následná (udržovací). Projevy akné se zpravidla tvoří opakovaně v průběhu let, a proto se akné dnes považuje za chronické onemocnění. Udržovací léčba by měla zabránit recidivě akné tím, že je zacílena na časná stadia komedogeneze a na prekursor klinicky zjevných aknózních lézí, mikrokomedo. Měla by zahrnovat každodenní nebo obden prováděnou aplikaci léčivého prostředku, který účinně postihne patofyziologii mikrokomedonu, a to nejen na běžně viditelné léze, ale i na kůži s „normálním“ vzhledem. Právě v kůži bez zjevně viditelného patologického nálezu se mohou „skrývat“ mikrokomedony. Ideální je aplikace lokálního retinoidu, z nichž nejlépe je tolerován adapalen (preparáty Differine® krém, Belakné® gel a krém). Jako alternativa retinoidů může být užita kyselina azelaová (Skinoren® krém). Léčbu je nutno provádět pravidelně a dlouhodobě minimálně jeden rok, u závažných forem i několik let (13).

Závěr

Perorální izotretinoin je nejúčinnějším lékem k terapii akné. Všechna dosavadní sledování prokázala vysokou účinnost a bezpečnost léku, je-li užíván dle doporučených pravidel. Pro vysokou

účinnost je potřebné zejména dodržování denní dávky léku a celkové kumulativní dávky. Pro zajištění bezpečnosti terapie je nutné podrobné poučení pacienta (případně jeho rodičů) před léčbou, pečlivé monitorování obtíží včetně laboratorních kontrol během léčby a přísná kontrola dodržování preventivního programu pro ženy. Během léčby perorálním izotretinoinem se vět-

šinou vyskytují jen málo závažné nežádoucí účinky léčby. Nejčastějšími vedlejšími projevy terapie jsou nevýrazná suchost kůže a sliznic. Pro udržení pozitivního efektu navozeného předchozí terapií perorálním izotretinoinem je velmi důležitá udržovací léčba. Délka následného sledování a terapie by měla být minimálně jeden rok v závislosti na přítomnosti negativ-

ních prognostických faktorů. Léčba by měla být vedena pouze dermatologem se zkušenostmi s terapií tímto lékem.

Poznámka autorky:

Text původně určen pro potřeby pediatriů.

Obrázky jsou užity z knihy Nevoralová Z: Izotretinoin v praxi. Mladá fronta 2012, ISBN 978-80-204-2695-6.

LITERATURA

- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(Suppl. 5): 8–12.
- Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne Classification and Disease Burden. In: Plewig G, Melnik B, Chen, W: Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. 4rd ed. Springer Natur Switzerland AG 2019: 217–218.
- Nevoralová Z. Akné, in: Nevoralová Z., Rulcová J., Benáková B. Obličejové dermatózy, 2. přepracované a doplněné vydání. Mladá fronta 2018; 304s.
- Layton AM. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*, 2009; 1(3): 162–169.
- Rawlings AV. The molecular biology of retinoids and their receptors. In Webster, G. et al. Acne and its therapy. New York: Informa Healthcare 2007: 45–53.
- Landthales M, Kummermehr J, Wagner A, et al. Inhibitory effects of 13-cis-retinoid acid on human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 297–309.
- Leyden JJ, Mc Ginley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986; 86(4): 390–393.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26(Suppl. 1): 1–29.

- Gollnick HPM, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016 epub. DOI: 10.1111/jdv.13675.
- Nevoralová Z. Izotretinoin v praxi. Mladá fronta 2012; 156s.
- Nevoralová Z. Novinky v léčbě perorálním izotretinoinem, *Dermatol. praxi* 2017; 11(1): 22–26.
- Aravitskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 30: 926–935.
- Nevoralová Z. Udržovací léčba akné. *Dermatol. praxi* 2016; 10(1): 10–15.

KNIŽNÍ NOVINKY



SLOVNÍK LÉKAŘSKÝCH ZKRATEK

2. rozšířené a aktualizované vydání

Jan Hugo, Martin Vokurka, Markéta Fidlerová a kol.

Zkratky jsou typickým rysem moderní medicíny a platí to pro lékařskou dokumentaci, odbornou literaturu, prezentace na lékařských kongresech či klinické studie. Většina lékařů ovládá zkratky užívané na vlastním pracovišti, ale s postupující diverzifikací podoborů již zdaleka ne všechny zkratky v rámci své specializace. Texty z jiných pracovišť či z jiných oborů tak vyžadují stále dohledávání zkratk, přičemž vyhledat zkratku na internetu bývá obtížné – stejná zkratka bývá kromě medicíny užívána i v desítkách dalších kontextů.

Slovník lékařských zkratk je výsledkem mnohaleté práce, během níž byly zpracovány stovky dokumentů, titulů lékařských časopisů a prezentací. Slovník tak umožňuje vyhledání naprosté většiny běžných i méně běžných zkratk s vysokou efektivitou.

Po úspěchu 1. vydání – a jeho kompletním rozebrání – vychází nyní v druhém rozšířeném a doplněném vydání.

Maxdorf 2019, 320 str., ISBN: 978-80-7345-633-7, Cena: 595 Kč, Formát: 160 × 225 mm, pevná vazba



LÉKAŘSKÉ PAMLUVY

Vít Skalička

Doktorská mluva je svět sám o sobě, medicínský jazyk je mnohovrstevnatý a různotvarý. Disponuje rozmanitou slovní zásobou klasických a moderních světových jazyků a současně těží z bohatství češtiny. Ke všemu se organicky vyvíjí a proměňuje ruku v ruce s pokroky a objevy medicíny, někdy na úkor systémovosti. Kromě cizích slov působí na jazyk medicíny mnoho dalších vlivů zevnitř i zvenčí.

Tuto knižku autor pojal jako sondu do jazykového tělesa medicíny, cílem publikace je zábavnou formou dovést čtenáře k zamyšlení nad podstatou některých jazykových i medicínských reálií a k odhalení zajímavých souvislostí. Témata jednotlivých oddílů jsou vybrána podle skutečných situací, kdy se rozchází běžně mluvený či psaný jazyk zdravotníků a jazyková norma.

Maxdorf 2019, 136 str., edice Maxdorf, ISBN 978-80-7345-632-0, cena: 195 Kč, formát: 115 × 185 mm, vazba brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz